PCT ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIETE INTELLECTUELLE
Bureau international

DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets 6 : A61K 33/06, 31/66 — A1

(11) Numéro de publication internationale: **WO 96/17616**

(43) Date de publication internationale: 13 juin 1996 (13.06.96)

(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR95/01596

(22) Date de dépôt international: 5 décembre 1995 (05.12.95)

(30) Données relatives à la priorité:
94/14630 6 décembre 1994 (06.12.94) FR

(71) Déposant *(pour tous les Etats désignés sauf US)*: SANOFI [FR/FR]; 32-34, rue Marbeuf, F-75008 Paris (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants *(US seulement)*: GAZARD, Martine [FR/FR]; 174, boulevard Haussmann, F-75008 Paris (FR). GROS, Olivier [FR/FR]; 10, allée des Deux-Cendres, F-91210 Draveil (FR). GIRARD, Jacques [FR/FR]; 16, rue Clair-Soleil, F-34430 St-Jean-de-Vedas (FR).

(74) Mandataires: GILLARD, Marie-Louise etc.; Cabinet Beau de Loménie, 158, rue de l'Université, F-75007 Paris (FR).

(81) Etats désignés: AL, AM, AT, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TT, UA, UG, US, UZ, VN, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), brevet ARIPO (KE, LS, MW, SD, SZ, UG).

Publiée

Avec rapport de recherche internationale.

Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si de telles modifications sont reçues.

(54) Title: KIT FOR OSTEOPOROSIS TREATMENT CYCLE

(54) Titre: TROUSSE POUR CYCLE DE TRAITEMENT DE L'OSTEOPOROSE

(57) Abstract

The invention relates to a kit to be used in a therapeutical cycle based on the sequential administration of tiludronic acid or one of its salts and/or solvates and calcium during 28 to 31 days, for the treatment and/or prevention of osteoporosis.

(57) Abrégé

L'invention concerne une trousse à utiliser dans un cycle thérapeutique basé sur l'administration séquentielle d'acide tiludronique ou d'un de ses sels et/ou solvates et de calcium pendant 28 à 31 jours, pour le traitement et/ou la prévention de l'ostéoporose.

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche
AU	Australie
BB	Barbade
BE	Belgique
BF	Burkina Faso
BG	Bulgarie
BJ	Bénin
BR	Brésil
BY	Bélarus
CA	Canada
CF	République centrafricaine
CG	Congo
CH	Suisse
CI	Côte d'Ivoire
CM	Cameroun
CN	Chine
CS	Tchécoslovaquie
CZ	République tchèque
DE	Allemagne
DK	Danemark
ES	Espagne
FI	Finlande
FR	France
GA	Gabon
GB	Royaume-Uni
GE	Géorgie
GN	Guinée
GR	Grèce
HU	Hongrie
IE	Irlande
IT	Italie
JP	Japon
KE	Kenya
KG	Kirghizistan
KP	République populaire démocratique de Corée
KR	République de Corée
KZ	Kazakhstan
LI	Liechtenstein
LK	Sri Lanka
LU	Luxembourg
LV	Lettonie
MC	Monaco
MD	République de Moldova
MG	Madagascar
ML	Mali
MN	Mongolie
MR	Mauritanie
MW	Malawi
NE	Niger
NL	Pays-Bas
NO	Norvège
NZ	Nouvelle-Zélande
PL	Pologne
PT	Portugal
RO	Roumanie
RU	Fédération de Russie
SD	Soudan
SE	Suède
SI	Slovénie
SK	Slovaquie
SN	Sénégal
TD	Tchad
TG	Togo
TJ	Tadjikistan
TT	Trinité-et-Tobago
UA	Ukraine
US	Etats-Unis d'Amérique
UZ	Ouzbékistan
VN	Viet Nam

Trousse pour cycle de traitement de l'ostéoporose.

La présente invention concerne une trousse à utiliser dans un cycle thérapeutique destiné au traitement et/ou à la prévention de l'ostéoporose.

Plus particulièrement, l'invention se rapporte à une trousse à utiliser dans la thérapie de l'ostéoporose où un bisphosphonate et un supplément nutritif (ou un placébo) sont administrés de façon séquentielle.

EP-A-0100718 décrit de nouveaux composés ayant une structure "bisphosphonate" parmi lesquels l'acide (4-chlorophényl)-tiométhylènediphosphonique dont la DCI correspondante est l'acide tiludronique. Ce composé a montré des propriétés très intéressantes dans le traitement de l'ostéoporose (J.Y. Reginster et al., The Lancet, Dec. 23/30, 1989).

EP-A-0162510, BE 902308 et AU 8541619 décrivent des traitements séquentiels de l'ostéoporose par des trousses contenant un composé activateur des cellules osseuses, un phosphonate et un supplément nutritif (ou un placébo), à administrer en séquence, pendant des périodes de temps définies.

EP-A-210728 décrit une trousse à utiliser dans le traitement de l'ostéoporose contenant un bisphosphonate – à administrer pendant 1-90 jours – et un supplément nutritif (ou un placébo) – à administrer pendant les 50-120 jours suivants.

WO 94/00129 décrit une méthode de traitement de l'ostéoporose comprenant l'administration d'un phosphonate "à haute puissance" dans un cycle de traitement de 1 à 30 jours, éventuellement suivi par une période de repos d'au moins un jour. La demande internationale ci-dessus dresse une liste de phosphonates "à haute puissance" qui peuvent être utilisés selon l'invention; dans cette demande de brevet, le tiludronate est indiqué comme l'un des phosphonates "à basse puissance", qui ne sont pas aptes à la mise en oeuvre de l'invention. Dans ladite demande de brevet, la subdivision en phosphonates à "haute, moyenne et basse puissance" est effectuée sur la base des doses efficaces minimales ou LED (de l'anglais: least effective dose), cette LED étant plus élevée pour les phosphonates "à basse puissance"; on affirme ensuite que plus la puissance du phosphonate est faible, plus la fréquence d'administration devra être élevée (page 36, lignes 12-14).

Contrairement à ces enseignements, il a été maintenant trouvé que, dans le traitement de l'ostéoporose, l'administration intermittente d'acide tiludronique

ou d'un de ses sels et/ou solvates produit le même effet thérapeutique que l'administration continue, en présentant l'avantage d'éliminer les effets secondaires qui se manifestent principalement au niveau gastro-intestinal après quelques semaines de thérapie ininterrompue à base de bisphosphonates.

Plus particulièrement, il a été trouvé, de façon surprenante, que l'administration séquentielle d'acide tiludronique ou d'un de ses sels et/ou solvates pendant 7 jours et d'un supplément nutritif pendant 21 à 24 jours, conduit à une considérable amélioration des conditions osseuses des sujets souffrant d'ostéoporose.

La présente invention a donc pour objet une trousse destinée au traitement et/ou la prévention de l'ostéoporose comprenant l'administration séquentielle d'acide tiludronique ou d'un de ses sels et/ou solvates et d'un supplément nutritif, ladite trousse étant caractérisée en ce qu'elle contient:

(a) 7 doses journalières d'acide tiludronique ou d'un de ses sels et/ou solvates pharmaceutiquement acceptables et

(b) un supplément nutritif réparti en unités de dosage à administrer pendant les 21 à 24 jours suivant (a).

Les sels pharmaceutiquement acceptables de l'acide tiludronique comprennent les sels avec les bases inorganiques et organiques physiologiquement compatibles; des sels d'acide tiludronique pharmaceutiquement acceptables sont le tiludronate disodique, le tiludronate disodique hémihydraté et le tiludronate disodique monohydraté (EP-582515), les deux derniers étant préférés.

Le terme "supplément nutritif" dans la présente description, indique une ou plusieurs substances qui normalement devraient être introduites dans l'organisme par l'alimentation régulière, comme par exemple le calcium et la vitamine D; lorsque ces substances ne sont pas prises en quantité suffisante par le régime alimentaire normal, on court le risque de nuire à la bonne réussite de la thérapie à base d'acide tiludronique ou d'un de ses sels et/ou solvates. C'est pour cette raison que la thérapie à base d'acide tiludronique ou d'un de ses sels et/ou solvates est associée à l'administration dudit supplément nutritif, un supplément nutritif particulièrement avantageux étant le calcium.

Pour être administré en tant que supplément nutritif selon la présente invention, le calcium est sous forme salifiée avec des acides inorganiques ou organiques pharmaceutiquement acceptables. De tels sels de calcium

comprennent le carbonate, le chlorure, le chlorure hexahydraté, le citrate, le formiate, le glucoheptonate, le gluconate, le gluconolactate, le glutamate, le glycérophosphate, l'hydrogénophosphate, le lactate, le lactobionate, le lactophosphate, le lévulinate, l'oléate, le phosphate monobasique ou tribasique, le pidolate, le sulfate; le gluconolactate, le carbonate et le gluconate sont les sels de calcium particulièrement préférés. Par conséquent, lorsqu'on parle de calcium, on se réfère à un sel de calcium en quantité correspondant à la dose de Ca^{++} souhaité.

Les sels de calcium ci-dessus peuvent être administrés seuls ou en association entre eux.

La trousse selon l'invention permet au patient souffrant d'ostéoporose, d'effectuer des cycles thérapeutiques, basés sur l'administration séquentielle d'acide tiludronique ou d'un de ses sels et/ou solvates et d'un supplément nutritif, de façon pratique et sûre. Par mesure de commodité d'utilisation, compte-tenu du caractère à long terme de la thérapie en question, les doses d'acide tiludronique ou d'un de ses sels et/ou solvates et de supplément nutritif seront sous forme de compositions destinées à l'administration orale.

Selon un aspect préféré de l'invention, lesdites compositions pharmaceutiques orales sont des formes solides, comme par exemple les comprimés, éventuellement sécables, à croquer ou effervescents, les gélules ou les granules.

Lorsqu'on prépare une composition solide sous forme de comprimés, on mélange l'ingrédient actif principal, l'acide tiludronique ou l'un de ses sels et/ou solvates pharmaceutiquement acceptables, avec un véhicule pharmaceutique tel que la gélatine, l'amidon, le lactose, le stéarate de magnésium, le talc, la gomme arabique, le lauryl sulfate de sodium, la crospovidone, les dérivés de la cellulose ou analogues. On peut enrober les comprimés de saccharose ou d'autres matières appropriées, par exemple pour obtenir une coloration, ou encore on peut les traiter de telle sorte qu'ils aient une activité prolongée ou retardée et qu'ils libèrent d'une façon continue une quantité prédéterminée de principe actif. Des compositions préférentielles de ce type contiennent de 1,5 % à 6 % en poids de laurylsulfate de sodium par rapport à l'acide tiludronique (EP-A-336851).

On obtient une préparation en gélules en mélangeant l'ingrédient actif avec un diluant et en versant le mélange obtenu dans des gélules molles ou dures.

Les poudres ou les granules dispersibles dans l'eau peuvent contenir l'ingrédient actif en mélange avec des agents de dispersion ou des agents mouillants, ou des agents de mise en suspension, comme la polyvinylpyrrolidone, de même qu'avec des édulcorants ou des correcteurs du goût.

Le principe actif peut être formulé également sous forme de microcapsules, éventuellement avec un ou plusieurs supports ou additifs.

Les compositions orales à base de sels de calcium, éventuellement mélangés entre eux, sont préparées selon les techniques pharmaceutiques bien connues de l'homme du métier; de préférence ces compositions seront des comprimés éventuellement sécables ou des comprimés effervescents ou encore des comprimés à croquer.

De préférence, l'acide tiludronique ou un de ses sels et/ou solvates et le supplément nutritif nécessaires pour un cycle de thérapie de 28 à 31 jours tel que décrit ci-dessus, seront renfermés dans le même conditionnement; les compositions pharmaceutiques contenant respectivement l'acide tiludronique ou un de ses sels et/ou solvates et le supplément nutritif pourront éventuellement être formulées en couleurs différentes ou bien numérotées, pour faciliter l'administration de ce type de médicament dans une thérapie de longue durée.

La dose journalière d'acide tiludronique ou d'un de ses sels et/ou solvates à administrer varie selon les caractéristiques du sujet à traiter telles que l'âge, le poids et la gravité des affections; en général la dose journalière est comprise entre 10 et 400 mg d'acide tiludronique, avantageusement entre 30 et 300 mg, de préférence 50, 75, 100, 125, 150, 175 ou 200 mg, par exemple 50 ou 200 mg par jour.

Selon un aspect préféré de la présente invention, l'acide tiludronique est avantageusement administré sous forme de son sel disodique monohydraté ou hémihydraté.

Ces doses se réfèrent à l'acide tiludronique. Lorsque celui-ci est administré sous forme de l'un de ses sels et/ou solvates pharmaceutiquement acceptables, la quantité administrée sera celle correspondant à la dose d'acide tiludronique souhaitée.

La dose journalière de supplément nutritif dépend du type de la substance administrée et du régime alimentaire du patient. Lorsque le supplément nutritif

est du calcium, la quantité peut varier entre 200 et 2000 mg par jour, avantageusement 500 ou 1000 mg par jour, exprimée en mg de Ca^{++}.

Pour obtenir l'effet thérapeutique souhaité, le cycle de thérapie décrit ci-dessus, doit être répété plusieurs fois, dans le cadre d'un traitement au long cours, qui peut aller de 6 mois à plusieurs années.

En général, le cycle de traitement doit être répété jusqu'à atteindre l'augmentation souhaitée de la masse osseuse.

Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne une méthode de traitement et/ou de prévention de l'ostéoporose, qui comprend l'administration d'acide tiludronique ou d'un de ses sels et/ou solvates pendant une période de 7 jours, suivie par une période de repos de 21 à 24 jours pendant laquelle on peut administrer un supplément nutritif, notamment du calcium.

Ainsi, la présente invention concerne également une méthode pour le traitement et/ou la prévention de l'ostéoporose chez les mammifères, qui comprend l'administration auxdits mammifères d'une quantité efficace d'acide tiludronique ou d'un de ses sels et/ou solvates pharmaceutiquement acceptables et d'un supplément nutritif selon le schéma suivant:

(a) une période de 7 jours pendant laquelle on administre des doses journalières d'acide tiludronique ou d'un de ses sels et/ou solvates pharmaceutiquement acceptables suivie par

(b) une période de 21 à 24 jours pendant laquelle on administre des doses journalières de calcium sous forme d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables;

(c) répétition de (a) et (b) jusqu'à l'obtention de l'augmentation souhaitée de la masse osseuse.

Pour cette méthode de traitement, on utilise une trousse telle que définie ci-dessus.

Dans des essais cliniques, il a été démontré que l'administration intermittente des principes actifs renfermés dans le kit de la présente invention selon le cycle thérapeutique décrit ci-dessus, conduit au même effet thérapeutique que l'administration continue d'acide tiludronique ou d'un de ses sels et/ou solvates.

De plus, ce type de régime thérapeutique, est très bien toléré et réduit considérablement les effets secondaires par rapport à la thérapie traditionnelle à base de bisphosphonates.

Les exemples qui suivent illustrent l'invention.

EXEMPLE 1

A. On prépare des comprimés ayant la composition suivante :

tiludronate disodique hémihydraté	58,6 mg (correspondant à 50 mg d'acide tiludronique)
lactose	10,06 mg
laurylsulfate de sodium	1,125 mg
crospovidone	3,75 mg
méthylhydroxypropyl cellulose	1,3125 mg
stéarate de magnésium	0,15 mg

La granulation est effectuée à l'aide d'eau purifiée qui est éliminée dans les étapes de préparation suivantes.

B. On prépare des comprimés ayant la composition suivante (Ca^{++} total 500 mg):

gluconolactate de calcium	2,94 g
carbonate de calcium	0,30 g
saccharose	0,85 g
chlorure de sodium	0,02 g
saccharine sodique	0,02 g
polyéthylèneglycol	0,2 g
bicarbonate de sodium	1 g
acide citrique	1,65 g
essence d'orange	0,02 g

C. On dispose les comprimés des points A et B dans un conditionnement adapté à l'administration de médicaments.

EXEMPLE 2

A. On prépare des comprimés ayant la composition suivante:

tiludronate disodique hémihydraté	234,5 mg (correspondant à 200 mg d'acide tiludronique)
lactose	40,15 mg
lauryl sulfate de sodium	4,5 mg
crospovidone	15 mg
méthylhydroxypropyl cellulose	5,25 mg
stéarate de magnésium	0,6 mg

La granulation est effectuée à l'aide d'eau purifiée qui est éliminée dans les étapes de préparation suivantes.

B. On prépare des comprimés ayant la composition suivante (Ca^{++} total 500 mg):

carbonate de calcium	1,25 g
saccharose	0,85 g
chlorure de sodium	0,02 g
saccharine sodique	0,02 g
polyéthylèneglycol	0,2 g
bicarbonate de sodium	1 g
acide citrique	1,65 g
essence d'orange	0,02 g

C. On dispose les comprimés des points A et B dans un conditionnement adapté à l'administration de médicaments.

REVENDICATIONS

1. Trousse destinée à un régime pour le traitement et/ou la prévention de l'ostéoporose par l'administration séquentielle d'acide tiludronique ou d'un de ses sels et/ou solvates et d'un supplément nutritif, ladite trousse étant caractérisée en ce qu'elle contient:
 (a) 7 doses journalières d'acide tiludronique ou d'un de ses sels et/ou solvates pharmaceutiquement acceptables et
 (b) un supplément nutritif reparti en unités de dosage à administrer pendant les 21 à 24 jours suivant (a).
2. Trousse selon la revendication 1, caractérisée en ce que les doses journalières d'acide tiludronique sont comprises entre 10 et 400 mg.
3. Trousse selon la revendication 2, caractérisée en ce que les doses journalières d'acide tiludronique sont choisies parmi 50, 75, 100, 125, 150, 175 et 200 mg.
4 Trousse selon la revendication 2, caractérisée en ce que l'acide tiludronique est sous forme de son sel disodique monohydraté ou disodique hémihydraté.
5. Trousse selon la revendication 1, caractérisée en ce que le supplément nutritif est du calcium sous forme d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.
6. Trousse selon la revendication 4, caractérisée en ce que la dose journalière de calcium est comprise entre 200 et 2000 mg, de préférence 500 mg ou 1000 mg, exprimée en mg de Ca^{++}.
7. Trousse selon la revendication 1, caractérisée en ce que (a) et (b) sont sous forme de comprimés.
8. Trousse selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle renferme
 (a) 7 comprimés contenant 50 mg d'acide tiludronique sous forme de tiludronate disodique hémihydraté ou monohydraté et
 (b) 21 à 24 comprimés contenant 500 mg de calcium, exprimé en mg de Ca^{++}, en tant que supplément nutritif, sous forme d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.
9. Trousse selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle renferme
 (a) 7 comprimés contenant 50 mg d'acide tiludronique sous forme de tiludronate disodique hémihydraté ou monohydraté et

(b) 21 à 24 comprimés contenant 1000 mg de calcium, exprimé en mg de Ca^{++}, en tant que supplément nutritif, sous forme d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

10. Trousse selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle renferme

(a) 7 comprimés contenant 200 mg d'acide tiludronique sous forme de tiludronate disodique hémihydraté ou monohydraté et

(b) 21 à 24 comprimés contenant 500 mg de calcium, exprimé en mg de Ca^{++}, en tant que supplément nutritif, sous forme d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

11. Trousse selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle renferme

(a) 7 comprimés contenant 200 mg d'acide tiludronique sous forme de tiludronate disodique hémihydraté ou monohydraté et

(b)21 à 24 comprimés contenant 1000 mg de calcium, exprimé en mg de Ca^{++}, en tant que supplément nutritif, sous forme d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

12. Méthode pour le traitement et/ou la prévention de l'ostéoporose chez les mammifères, comprenant l'administration d'acide tiludronique ou d'un de ses sels et/ou solvates pendant une période de 7 jours, suivie par une période de repos de 21 à 24 jours.

13. Méthode selon la revendication 12, caractérisée en ce qu'on administre un supplément nutritif pendant la période de repos.

14. Méthode selon la revendication 13, caractérisée en ce que le supplément nutritif est du calcium.

15. Méthode pour le traitement et/ou la prévention de l'ostéoporose chez les mammifères, comprenant l'administration auxdits mammifères d'une quantité efficace d'acide tiludronique ou d'un de ses sels et/ou solvates pharmaceutiquement acceptables et un supplément nutritif selon le schéma suivant :

(a) une période de 7 jours pendant laquelle on administre des doses journalières d'acide tiludronique ou d'un de ses sels et/ou solvates pharmaceutiquement acceptables suivie par

(b) une période de 21 à 24 jours pendant laquelle on administre des doses journalières de calcium sous forme d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables;

(c) répétition de (a) et (b) jusqu'à l'obtention de l'augmentation souhaitée de la masse osseuse.

16. Méthode selon la revendication 15, caractérisée en ce qu'on utilise une trousse selon l'une quelconque des revendications 1 à 11.

17. Méthode selon la revendication 15, caractérisée en ce que les doses journalières d'acide tiludronique sont comprises entre 10 et 400 mg.

18. Méthode selon la revendication 17, caractérisée en ce que les doses journalières d'acide tiludronique sont choisies parmi 50, 75, 100, 125, 150, 175 et 200 mg.

19. Méthode selon l'une des revendications 12 ou 15, caractérisée en ce que l'acide tiludronique est administré sous forme de tiludronate disodique monohydraté ou de tiludronate disodique hémihydraté.

20. Méthode selon la revendication 15, caractérisée en ce qu'on administre pendant la période (b) des doses journalières de calcium comprises entre 200 et 2000 mg , sous forme d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

INTER. .TIONAL SEARCH REPORT

Inte .al Application No
PCI/FR 95/01596

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K33/06 A61K31/66

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP,A,0 381 296 (PROCTER & GAMBLE) 8 August 1990 cited in the application see abstract ---	1-10
A	EP,A,0 210 728 (PROCTER & GAMBLE) 4 February 1987 cited in the application see claims ---	1-10
A	WO,A,94 00129 (PROCTER & GAMBLE PHARMA) 6 January 1994 cited in the application see abstract --- -/--	1-10

[X] Further documents are listed in the continuation of box C.

[X] Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

3

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
10 April 1996	19.04.96

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+ 31-70) 340-3016	Leherte, C

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP,A,0 582 515 (SANOFI ELF) 9 February 1994 cited in the application see abstract -----	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/FR95/01596

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. [X] Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

See annexe

2. [] Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. [] Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. [] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. [] As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. [] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. [] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

[] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

[] No protest accompanied the payment of additional search fees.

Remark: Although Claims 12-20 are directed to a method for treatment of (or diagnostic method for) the human or animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the product (composition).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

Int Application No
PCT/FR 95/01596

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP-A-0381296	08-08-90	AT-T-	114473	15-12-94
		AU-B-	584611	01-06-89
		AU-B-	4176985	07-11-85
		CA-A-	1277233	04-12-90
		DE-A-	3583887	02-10-91
		DE-D-	3587956	12-01-95
		DE-T-	3587956	24-05-95
		EP-A,B	0162510	27-11-85
		HK-A-	46694	20-05-94
		JP-B-	6055675	27-07-94
		JP-A-	61033117	17-02-86
		US-A-	4812311	14-03-89
EP-A-0210728	04-02-87	US-A-	4761406	02-08-88
		AT-T-	128356	15-10-95
		AU-B-	603766	29-11-90
		AU-B-	5836986	11-12-86
		CA-A-	1282702	09-04-91
		DE-D-	3650403	02-11-95
		DE-T-	3650403	28-03-96
		GB-A,B	2177001	14-01-87
		JP-A-	62048627	03-03-87
WO-A-9400129	06-01-94	AU-B-	659329	11-05-95
		AU-B-	4403893	24-01-94
		CA-A-	2138367	06-01-94
		EP-A-	0648120	19-04-95
		HU-A-	70210	28-09-95
		JP-T-	7508278	14-09-95
		NO-A-	945058	28-02-95
EP-A-0582515	09-02-94	FR-A-	2694558	11-02-94
		CA-A-	2103655	06-02-94
		FI-A-	933477	06-02-94
		HU-A-	64767	28-02-94
		JP-A-	6157565	03-06-94
		US-A-	5405994	11-04-95

RAPPORT DE R ..HERCHE INTERNATIONALE

Der te Internationale No
PCT/FR 95/01596

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 6 A61K33/06 A61K31/66

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
CIB 6 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	EP,A,0 381 296 (PROCTER & GAMBLE) 8 Août 1990 cité dans la demande voir abrégé	1-10
A	EP,A,0 210 728 (PROCTER & GAMBLE) 4 Février 1987 cité dans la demande voir revendications	1-10
A	WO,A,94 00129 (PROCTER & GAMBLE PHARMA) 6 Janvier 1994 cité dans la demande voir abrégé	1-10
A	EP,A,0 582 515 (SANOFI ELF) 9 Février 1994 cité dans la demande voir abrégé	1-10

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

3

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale
10 Avril 1996	19.04.96
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016	**Fonctionnaire autorisé** Leherte, C

Formulaire PCT/ISA/210 (deuxième feuille) (juillet 1992)

mande internationale n°

PCT/FR95/01596

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Cadre I Observations - lorsqu'il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (suite du point 1 de la première feuille)

Conformément à l'article 17.2)a), certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche pour les motifs suivants:

1. [X] Les revendications n°s
se rapportent à un objet à l'égard duquel l'administration n'est pas tenue de procéder à la recherche, à savoir:

Voir annexe!

2. [] Les revendications n°s
se rapportent à des parties de la demande internationale qui ne remplissent pas suffisamment les conditions prescrites pour qu'une recherche significative puisse être effectuée, en particulier:

3. [] Les revendications n°s
sont des revendications dépendantes et ne sont pas rédigées conformément aux dispositions de la deuxième et de la troisième phrases de la règle 6.4.a).

Cadre II Observations - lorsqu'il y a absence d'unité de l'invention (suite du point 2 de la première feuille)

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs inventions dans la demande internationale, à savoir:

1. [] Comme toutes les taxes additionnelles ont été payées dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale porte sur toutes les revendications pouvant faire l'objet d'une recherche.

2. [] Comme toutes les recherches portant sur les revendications qui s'y prêtaient ont pu être effectuées sans effort particulier justifiant une taxe additionnelle, l'administration n'a sollicité le paiement d'aucune taxe de cette nature.

3. [] Comme une partie seulement des taxes additionnelles demandées a été payée dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur les revendications pour lesquelles les taxes ont été payées, à savoir les revendications n°s:

4. [] Aucune taxe additionnelle demandée n'a été payée dans les délais par le déposant. En conséquence, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur l'invention mentionnée en premier lieu dans les revendications; elle est couverte par les revendications n°s:

Remarque quant à la réserve

[] Les taxes additionnelles étaient accompagnées d'une réserve de la part du déposant

[] Le paiement des taxes additionnelles n'était assorti d'aucune réserve.

SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDIQUÉS SUR PCT/ISA/210

Remarque: Bien que les revendications 12-20 concernant une méthode de traitement du (méthode de diagnostic appliqué au) corps humain/animal, la recherche a été effectuée et basée sur les effects imputés au produit (à la composition).

RAPPORT DE RI IERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs a. .embres de familles de brevets

le Internationale No
PCT/FR 95/01596

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)		Date de publication
EP-A-0381296	08-08-90	AT-T-	114473	15-12-94
		AU-B-	584611	01-06-89
		AU-B-	4176985	07-11-85
		CA-A-	1277233	04-12-90
		DE-A-	3583887	02-10-91
		DE-D-	3587956	12-01-95
		DE-T-	3587956	24-05-95
		EP-A,B	0162510	27-11-85
		HK-A-	46694	20-05-94
		JP-B-	6055675	27-07-94
		JP-A-	61033117	17-02-86
		US-A-	4812311	14-03-89
EP-A-0210728	04-02-87	US-A-	4761406	02-08-88
		AT-T-	128356	15-10-95
		AU-B-	603766	29-11-90
		AU-B-	5836986	11-12-86
		CA-A-	1282702	09-04-91
		DE-D-	3650403	02-11-95
		DE-T-	3650403	28-03-96
		GB-A,B	2177001	14-01-87
		JP-A-	62048627	03-03-87
WO-A-9400129	06-01-94	AU-B-	659329	11-05-95
		AU-B-	4403893	24-01-94
		CA-A-	2138367	06-01-94
		EP-A-	0648120	19-04-95
		HU-A-	70210	28-09-95
		JP-T-	7508278	14-09-95
		NO-A-	945058	28-02-95
EP-A-0582515	09-02-94	FR-A-	2694558	11-02-94
		CA-A-	2103655	06-02-94
		FI-A-	933477	06-02-94
		HU-A-	64767	28-02-94
		JP-A-	6157565	03-06-94
		US-A-	5405994	11-04-95

This Page Blank (uspto)